Aus der Chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts
der Universität Berlin, Charité
(Leiter: Prof. Dr. Hinsberg)

Ueber Stoffwechselveränderungen bei der Leukämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Erika Scharpegge
aus Duisburg

Tag der Promotion: 30. September 1938

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 260

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinische Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Hinsberg
Korreferent: Prof. Dr. Rössle.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bei den Leukämien bestehen entgegengesetzte Auffassungen. Einerseits betrachtet man sie als hyperplastische Symptomerkrankung, andererseits als malignen metastasierenden Prozeß. Bei der klinischen Beurteilung der Leukämien treten Stoffwechselveränderungen stark in den Hintergrund, während morphologische, anatomische und haematologische Gesichtspunkte im Vordergrund stehen. Dies war die Veranlassung zu einer Zusammenstellung der Stoffwechselveränderungen bei der Leukämie, die in vielen Fällen in Gegensatz zu dem Stoffwechsel beim Carcinom gesetzt werden konnte, in der Annahme, daß sich hierbei manche für die Praxis interessante Beobachtung ergeben würden. Zu Gunsten des autonomen Wachstums der Leukämie spricht die Tatsache, daß durch wöchentliche Injektionen geringer Mengen von Benzol bei weißen Mäusen Veränderungen erzeugt werden, die der Leukämie nahestehen. Die sich bildende Wucherung blutbildender Zellen ging 16 Wochen nach Aussetzen der Injektion weiter (Lignac). Tendeloo ist daher der Ansicht, daß möglicherweise ein Reiz geringer Intensität gewisse Zellen zur Atrophie führt, ein Reiz schwächerer Intensität hingegen allmählich zu autonomem Wachstum.

Die Organveränderungen, die experimentell durch Benzol (Hess) und Indol (Büngeler) hervorgerufen werden konnten, stimmen weitgehend mit den Befunden bei menschlicher Leukämie überein. Anatomisch-histologisch zeigt sich die intrakapilläre Anordnung der myeloischen Infiltrate, die periportale der lymphatischen Infiltrate in der Leber wie beim Menschen, in gleicher Weise auch bei mit Benzol und Indol geimpften weißen Mäusen.

Fischer-Wasels hat anstelle der Virchow'schen Reiztheorie die Regenerationstheorie der Geschwulstentstehung für diejenigen Tumorbildungen gesetzt, die nachweisbar auf äußere Reize zurückzuführen sind. Regenerative Vorgänge, die unter normalen Bedingungen voll-

ständig ausheilen, werden Ausgang von Geschwulstbildungen, wenn die Tiere durch Arsen, Teer oder Indol in den Zustand der allgemeinen Geschwulstdisposition gebracht werden. Die Geschwulst d i s p o s i t i o n ist nicht an morphologischen Organveränderungen sichtbar, dagegen an Veränderungen des Stoffwechsels. Man fand eine Herabsetzung der Gewebsatmung und eine Erhöhung der aeroben und anaeroben Glykolyse. Durch die Warburg'schen Untersuchungen der aeroben und anaeroben Glykolyse bösartiger Geschwülste ist an die Stelle der morphologischen Kriterien eine qualitativ exakte Unterscheidung zwischen normalen und Tumorzellen gegeben: einzig Tumorzellen haben neben ihrer Atmung einen Spaltungsstoffwechsel. Sie vermögen deshalb auch unter anaeroben Bedingungen zu leben. Diese Veränderungen in der Stoffwechselrichtung waren schon früher bei Tieren mit chronischer Arsenvergiftung und nach chronischer Teer- und Benzolvergiftung(L i g n a c) ebenso bei Spontantumoren gefunden worden. Man fand nun eine Herabsetzung der Gewebsatmung und eine Erhöhung der aeroben und anaeroben Glykolyse sowohl bei künstlich hervorgerufenen Leukämien als auch bei den experimentell erzeugten Geschwülsten überhaupt.

Diese Befunde sind allerdings von D r u c k r e y für die Frage der Tumornatur eines Prozesses nicht entscheidend. Dieser Autor faßt die hohe aerobe Glykose als Kennzeichen einer Gewebsschädigung auf, die bei jedem stark w a c h s e n d e n G e w e b e weniger auf die Teilung neu entstehender als vielmehr auf zahlreich zugrunde gehende Zellen zu beziehen ist. Demnach kann auch der Stoffwechsel n o r m a l e r G e w e b e durch hochgradige Schädigung weitgehend verändert sein, daß er an den Stoffwechsel der Tumoren erinnert. Der Stoffwechsel der Geschwülste kann somit als Spezialfall eines „Schädigungsstoffwechsels" angesehen werden.

Für die Mäuseleukämien steht die Stoffwechselverschiebung im Sinne der von W a r b u r g geforderten Malignitätskriterien fest. In zeitlicher Aufeinanderfolge stellte B ü n g e l e r an benzolvergifteten weißen Mäusen eine charakteristische Wirkung auf den Stoffwechsel der inneren Organe fest.

I. Im Stadium der Frühanaemie (3 Monate nach Benzolvergiftung) ergibt die Bestimmung des Leberstoffwechsels eine durchschnittlich um 30 % gesteigerte Gewebsatmung bei unverändertem Spaltungsstoffwechsel.

II. Im Stadium der Leukämiedisposition (4.—6. Monat nach Benzolvergiftung) ist der Stoffwechsel des Lebergewebes gekennzeichnet durch eine Hemmung der Gewebsatmung und eine starke Steigerung der aeroben und anaeroben Glykolyse.

III. Der Gewebsstoffwechsel der Leber im Stadium der beginnenden Leukämiebildung zeigt alle Kennzeichen des Tumorstoffwechsels, Hemmung der oxydativen Vorgänge, hochgradige Steigerung der Spaltungsvorgänge unter aeroben und anaeroben Bedingungen.

Bei der Leukämieerzeugung durch Indol (Hess) konnten an chronisch vergifteten weißen Mäusen die allmählich beginnende funktionelle und organische Umstellung durch Untersuchungen der Stoffwechsellage der einzelnen Organe festgestellt werden. Diese führt schließlich zu einem Stoffwechseltyp, der für den Gesamtgaswechsel des tumordisponierten Tieres und auch für den malignen Tumor als charakteristisch angesehen werden kann. Diese Untersuchungen kennzeichnen den von Fischer-Wasels aufgestellten Begriff der allgemeinen Geschwulstdisposition, und sind nachzuweisen, bevor histologische Veränderungen der Gewebe im Sinne von degenerativen oder malignen Neubildungen auffindbar sind. Das bedeutet also, daß bei der Leukämie in der von Lignac angegebenen Weise geschwulstartige Neubildungen des blutbildenden Apparates entstehen, die im Stadium der chronischen Vergiftung bezüglich des Stoffwechsels wie ein maligner Tumor zu bewerten sind. Entsprechende Stoffwechselbeobachtungen machten Viktor und Potter an Lymphknoten von Mäusen bei spontaner lymphatischer Leukämie. Bei jungen Tieren zeigen sich zwar Unterschiede in den Atmungswerten, kaum aber bei der aeroben und anaeroben Glykolyse; bei älteren Tieren ist der Sauerstoffverbrauch stets geringer. Die Werte der aeroben und anaeroben Glykolyse waren bei

älteren Tieren kleiner als bei jüngeren. Man faßt die zu regenerativen Hyperplasien führenden Prozesse als Ausgangspunkt der Lymphadenosen und Myelosen auf.

Es ist nun versucht worden, auch an den Blutzellen selbst die Frage der Malignität zu entscheiden. Auch normale Zellen zeigen ähnliches glykolytisches Vermögen wie maligne Zellen. Die kernlosen roten Blutkörperchen der Säugetiere machen scheinbar eine Ausnahme (Pethel) im Gegensatz zu jungen Erythrocyten. Sie glykolysieren aerob geringer als die Tumorzellen, aber für die alten roten Blutkörperchen konnte Warburg zeigen, daß ihre Atmung nicht mehr ausreicht,. die entstehende Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Das Sinken der Atmung und das Auftreten der aeroben Glykolyse zeigen Schädigung oder Absterben der Zelle an. Für die aerobe Glykolyse der weißen Blutkörperchen ist diese Erklärung des Zelltodes wahrscheinlich ebenfalls zutreffend. Die weißen Blutzellen zeigen noch stärkere Stoffwechselabweichungen als normale gesunde Erythrocyten. Sie können sogar dem Carcinomstoffwechsel gleichen.

1. Tabelle nach Pethel:

Autoren	Art der Leukocyten	QO_2-Atmung	$Q\frac{O_2}{M}$	$Q\frac{N_2}{M}$
Barker	Kaninchenexsudatleukozyten	— 0,4	+ 6	
Fleischmann u. Kubowitz	Gänseblutleukozyten	— 4,9	+ 1,8	+ 11,6
„	Kaninchenexsudatleukozyten	— 4.5	+ 14	+ 23,3
Fujita	Rattenknochenmarkszellen	— 9,8	+ 3,7	+ 21
„	Rattenblutleukozyten	— 9,2	+ 2,6	+ 20,2

Es ist dashalb zu erwarten, daß die aerobe Milchsäurebildung, die bei normalen Gewebszellen gleich 0 ist, bei den leukämischen Leukocyten größer sei, als bei normalen Leukocyten. Aehnliche Werte werden von Fleischmann

und Kubowitz angegeben. Die Untersuchungen an Patienten mit lymphatischer Leukämie ergaben das Gegenteil. Im Gegensatz zum Stoffwechsel normaler Leukocyten besitzen die leukämischen Zellen einen reinen Oxydationsstoffwechsel. Sie glykolysieren aerob überhaupt nicht. Ihre Atmung reicht aus, die gebildete Michsäure zu entfernen.

2. Tabelle nach Pethel:

Leukozyten pro ccm	QO_2 Atmung	$Q\frac{O_2}{M}$ aerob. Glyk.	$Q\frac{O_2}{M}$ anaerob. Glyk.
350 000	— 10,5	0	+ 11,7
430 000	— 5,4	0	+ 10,4

Die leukämische Zelle ist ihrem Stoffwechsel nach also keine Geschwulstzelle, ebensowenig wie die roten jugendlichen Blutzellen bei der perniciösen Anaemie Träger der Krankheit sind. Es ist daher ausgeschlossen, daß ein Uebergang von normalen Leukocyten in Tumorzellen auf dem Wege über leukämisch degenerierte Leukocyten möglich wäre. Diese Behauptung, die für die unreifen Leukocyten wegen ihrer niedrigen Atmung aufgestellt wurde, (Daland und Isaacs) ist also hinfällig. Ebenso wurde der Stoffwechsel der Lymphocyten in einem Fall von lymphatischer Leukämie untersucht (Schlossmann). Eine aerobe Gärung ist bei nichtbeschädigten Lymphocyten nicht gefunden worden (Bioch. Z. 219, 463 (1930)). Eine eindeutige Klärung der Leukämiegenese ist in dieser Richtung also nicht gegeben.

Stoffwechselversuche an Leukämiekranken führten zuerst zu einem falschen Ergebnis. Das Verhalten der Leukämien in Gesamtstoffwechselversuchen ist von verschiedenen Autoren bearbeitet worden. Nach älteren Autoren, z. B. Voit und Pettenkofer, hält sich der Stoffwechsel in normaler Breite. Krauss und Chvostek fanden Grundumsatzwerte innerhalb normaler Breite, die aber von Magnus-Levy wegen des hohen Körpergewichtes der untersuchten Patienten als hypernormal angesehen wurden. Grafe untersuchte Fälle von nichtfiebernden

Kranken und bestimmte den Stickstoffgehalt des Urins als Maßstab für die umgesetzte Eiweißmenge.

1. Tabelle nach Grafe.:

	Leukoz. im Blut	ccm CO_2 pro kg u. Min	ccm O_2 Verbr. pro kg u. Min.	$\frac{CO_2}{O_2}$	N-Ausscheid. pro 24 Std.	Ges. Cal. Produkt. in 24 Std.	Cal. pro kg	% Kal. aus Eiweiß	Steigerung der Wärmebildung
		ccm	ccm		g	Kal.	kg	%	%
Lymph. Leukämie	205 000	4,52	5,34	0,840	8,176	2553	37,7	8,9	ca. 55
„	820 000	5,18	7,46	0,700	—	3311	50,1	—	ca. 100

Wie aus der vorangehenden Tabelle hervorgeht, liegt eine Steigerung des Stoffwechsels von durchschnittlich 55—100% gegenüber der Norm vor. Die Zahlen stehen in Parallelität zu den sehr hohen Leukocytenwerten und können zunächst in keiner Weise erklärt werden. Auffallend hoch war die Kalorienproduktion bei einem Fall mit ungewöhnlich starker Hyperplasie des gesamten adenoiden Gewebes (3065,5 Gesamtkalorien in 24 Stunden). Für die Beurteilung des Zustandekommens der Stoffwechselsteigerung ist dieser Drüsenbefund vielleicht von Wichtigkeit. Die respiratorischen Quotienten sind alle normal.

Bezüglich der Beteiligung des Eiweißes am Kraftstoffwechsel fällt auf, daß gegenüber dem allgemein angesetzten Durchschnitt von 15 % der Beteiligung des Eiweißes, die Zahlen in den meisten Fällen erheblich tiefer liegen, im Durchschnitt 11,4 %. Dementsprechend scheint also die Steigerung der Wärmeproduktion vermehrt durch die Verbrennung von Fett und Kohlehydraten zustande zu kommen. Das prozentuale Zurücktreten des Eiweißes würde sehr gut damit übereinstimmen, daß die überwiegende Mehrzahl der Untersucher (Strauss) bei der chronischen Leukämie keine Stickstoffverluste nachweisen konnte. Daß der leukämische Krankheitsprozeß allein für die Steigerung des Stoffwechsels verantwortlich gemacht werden kann, geht daraus hervor, daß weder motorische Unruhe, noch Steigerung der Herztätigkeit, noch eine bestehende Dyspnoe vorhanden waren, die als stoffwechselsteigernd in Betracht kamen. Zur Klärung der Ursache, die

bei den Leukämien zu einer Erhöhung des Gesamtstoffwechsels führt, wurde der Einfluß der leukämischen Zellen auf den Gas- und Stoffwechsel untersucht. Murphy und Maens konnten feststellen, daß die Intensität der Verbrennung in einer gewissen Abhängigkeit von den Leukocyten bzw. den Leukocytenarten steht, deren Produktion als Kardinalsymptom der Leukämien allgemein betrachtet wird. Es lag daher nahe, festzustellen, welchen Einfluß diese Zellen auf den Gaswechsel ausüben.

2. Tabelle nach Grafe:

Resultate der Blutrespirationsversuche. (Blutanalyse nach Haldane und Barcroft).

	Leukozyten im Blut	ccm des z. Versuch verwendeten Blutes	Dauer des Vers.	ccm CO_2 Bildung pro ccm/St.	ccm O_2 Verbrauch pro ccm/St.	$\frac{CO_2}{O_2}$	Schätzungsweiser Anteil d. Leukoe. am Ges. O_2 Verbr. d. Körpers	ccm O_2 oder CO_2/100 000 Leukoc./Std.
Leukämia Myeloid.	230 000	2	30 Min.		0,11	–	ca. 3 %	0,048 O_2
„	500 000	1,377	7 Std.	0,312	0,412	0,76	ca. 14 %	0,082 O_2
„	48 000	2	1 Std.	—	0,026	—	unter 1 %	
„	32 760				0,005		unter 1 %	0,015 O_2

Wie aus der Tabelle hervorgeht, verbrauchen die Leukocyten einen erheblichen Anteil des Gesamt-O_2 im Körper. Jedoch ist zu diesen Zahlen zu sagen, daß sie aus Grundumsatzwerten errechnet wurden, die sich aus Arbeiten von Magnus-Levy errechnen. Es wird ein O_2-Verbrauch von 3,6 ccm, eine CO_2-Produktion von 2,8 ccm pro kg Körpergewicht angenommen und die Blutmenge mit 6 % des Körpergewichtes in Rechnung gestellt. In 3 Fällen, in denen die Leukocytenwerte über 500 000 ccm liegen, gehen die Zahlen über 10 % des O_2-Verbrauchs des Körpers hinaus. Je geringer der Leukocytengehalt ist, desto geringer ist auch der prozentuale Sauerstoffverbrauch des Blutes. Bei Leukocytenwerten zwischen 100—230 000 beträgt die Steigerung nur ca. 3 %, während bei normaler Leukocytenzahl im Blut der O_2 Anteil am Gesamt-Grundumsatz mit weniger als 1 % anzusetzen ist. In Bezug auf den früher besprochenen Atmungsstoffwechsel ist noch auffallend, daß, allgemein gesprochen, der O_2-Verbrauch auf je 100 000

Leukocyten berechnet, desto größer ist je kleiner die absolute Menge der Leukocyten!

3. Tabelle nach Grafe:

Leukocyten im Blut	ccm O_2 oder CO_2 pro 100 000 Leukocyten
800 000	0,046
530 000	0,08
500 000	0,082
230 000	0,048
170 000	0,055
96 000	0,37
48 000	0,52
32 000	0,15

Die hohen Werte des leukocytenreichen Blutes am Sauerstoffverbrauch des Körpers legen den Gedanken nahe, daß wir hier einen wichtigen Faktor vor uns haben, der den Stoffwechsel in die Höhe treibt. Ferner ist zu bedenken, daß gewöhnlich nur ein kleiner Teil der in großen Mengen gebildeten Zellen in die Blutbahn gelangt, ein anderer Teil in Milz und Knochenmark und Lymphdrüsen zurückgehalten werden, sodaß sicher der Sauerstoffverbrauch sämtlicher weißer Blutzellen über das Maß der berechneten Werte hinausgeht. Leukämien mit mittelhohem Gehalt an Leukocyten verbrauchen ungefähr 0,5 ccm. Diese Steigerung soll nach Grafe's Hypothese besonders durch die im Blut kreisenden Jugendformen bedingt sein. Die parallele Abnahme des Umsatzes mit der der Leukocytenwerte konnte von Strieck nicht festgestellt werden.

Lauter und Jenke und Schmitt-Ott und Brogsitter untersuchten den Eiweißumsatz bei den Leukämien. Die Abnutzungsquote oder der Minimal-N gibt einen Anhalt für den physiologischen Bedarf des Körpers an N-haltigen Substanzen und ist für das Studium von Anomalien des Eiweißstoffwechsels brauchbar. Trotz 100 % gesteigerten Grundumsatzes finden die genannten Autoren keine endogenen Stickstoffverluste im N-Minimumversuch. Dieses Ergebnis erscheint zunächst unverständlich, da doch der abnorme Zerfall zu entsprechend erhöhter Schlackenbildung führen müßte. Nach Friedrich von Müller ist die

N-Ausscheidung im N-Minimumversuch nicht nur durch das Zugrundegehen abgenutzter Zellen bedingt, sondern das Resultat komplizierter destruktiver und synthetischer Vorgänge. Auf dem Wege zur Harnsäure und NH_3 werden die Spaltprodukte der Zelleiweißkörper nicht gänzlich zerlegt und ausgeschieden, sondern zum Teil zum Neuaufbaü wieder verwertet. Man kann also nicht ohne weiteres die Gesamt-N-Ausscheidung als Maß für den Eiweißumsatz annehmen. Erst durch die Bestimmung der einzelnen N-Komponenten gewinnt man Aufschluß hierüber. Schon normalerweise schwankt der Anteil der verschiedenen Endprodukte im Harn bei eiweißfreier Kost, ohne daß wir die Ursachen kennen. Bei den Leukämien verschieben sich diese Beziehungen zwischen den einzelnen Komponenten weitgehend über die angegebenen Grenzen hinaus.

Tabelle zur Uebersicht.

Zusammengestellt nach Lauter und Jenke und Brogsitter und Schmitt-Ott.

	N-Ausscheidung im Urin	N-Ausscheidung pro kg Körp.-Gew.	U + N Harnstoff in %	NH_3 in %	U + N Harnsäure
Normalfall Lauter	2,44 g	0,04 g	1,24—54	0,32—12,1	0 10 g = 4,1 %
Myeloisch. Leukämie Lauter	2,7—2,8 g 2,5 g	0,042 g 0,032 g	44—48 44—48	12—14 12—14	0,3—0,4 g = 1—15 %
Myeloisch. Leukämie	1,24—2,67g	0,02—0,44 g			0,265 = 9,9 %
Lymphat. Leuk. Schmitt-Ott	2,29 g	0,03 g			0,179—0,223 = 7,9—9,53 %

Die Harnsäureausscheidung ist also erhöht, während NH_3 und Harnstoff herabgesetzte Werte zeigen. Die von Schmitt-Ott mitgeteilten Zahlen liegen unterhalb der von Lauter und Jenke angegebenen Höchstwerte für Leukämien. In den letztgenannten Arbeiten fehlen Angaben über Temperaturen oder vorausgegangene Bestrahlungen. Vielleicht finden die hohen Zahlenwerte durch diese Faktoren eine Erklärung. Auffallend sind ähnliche Resultate von Königer. Er fand unter dem Einfluß von Röntgenbestrahlungen bei Carcinomkranken ebenfalls eine vorübergehend hohe Ausscheidung der Harnsäure. In Er-

weiterung dieser Feststellung wies Lauter nach, daß im Urin von Ca-Kranken nach der Bestrahlung der U-Anteil am ausgeschiedenen Gesamt-N wesentlich ansteigt. Es fanden sich bei Ca-Fällen vor der Bestrahlung im N-Minimumversuch Mittelwerte der N-Ausscheidung von 0,045 mg = 0,0716 kg/Körpergewicht. Eine geringe Bestrahlung übte scheinbar keinen Einfluß auf den Stoffwechsel aus. Während jedoch vor der Bestrahlung der Harnsäure-N zwischen 0,107 und 0,128 = 2,7—3,9 % des Gesamt-N schwankte, stieg er nach der Bestrahlung auf 0,206, 0,166, 0,149, 0,115 g an. In Prozenten umgerechnet ergibt sich, daß der U-N-Wert an den Tagen nach der Bestrahlung 8,9 %, dann 6,1 %, dann 4,8 %, dann 4,3 % betrug. Schon am 2. Tage nach der Bestrahlung ist der prozentuale Anteil des U-N am Gesamt-N um über 100 % angestiegen. Der Zunahme der Harnsäureausscheidung erfolgt mit dem Absturz der Leukocyten eine Abnahme der Ausscheidungswerte. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen bei den Leukämien überein. Während bei Leukämiefällen schon der unbeeinflußte N-Stoffwechsel eine Höhe der Harnsäureausscheidung zeigt, die die normalen Verhältnisse weit übersteigt, so sehen wir bei den bestrahlten Fällen die große Verschiebung des Verhältnisses U-N : Gesamt-N. Der abnorme Kernzerfall wurde bei Tumorfällen durch die Bestrahlung bewirkt, bei den Leukämien findet er dauernd statt. Harnstoff und Harnsäure schlagen im Stoffwechsel verschiedene Wege ein. Die Harnsäure ist echtes Stoffwechselprodukt und steht nicht im Zusammenhang mit dem Eiweißumsatz. Sie ist abhängig vom Zerfall und Aufbrauch der Kernsubstanzen der Zellen und kann nicht weiter verwendet werden. Die Spaltprodukte jedoch, die bei der Eiweißzersetzung entstehen (Harnstoff und NH_3), finden wahrscheinlich im Zellaufbau wieder Verwendung, und werden nicht ohne weiteres abgebaut.

Die Kreatininausscheidung hielt sich immer auf gleicher Höhe (durchschnittlich 1,096 g pro Tag = 0,018 g/kg Körpergewicht) und wurde durch die Bestrahlung nicht beeinflußt. Nach den Versuchsergebnissen hat das Kreatinin also nichts mit der Ausführung von Einschmelzprodukten zu tun. (Uebereinstimmung mit Folin).

Erstmalig wurde von Bielschowski der Nachweis einer Inositurie bei der Leukämie erbracht. Die Ausbeute betrug 0,013 g% Inosit und bedeutet eine Vermehrung um das 5- 10-fache. Der Autor nimmt an, daß es sich um Zerfallsprodukte der Leukocyten handelt. Es gelang ferner 2 Nukleoside kristallisiert aus dem Harn von Leukäkranken zu isolieren. Die eine Substanz schmilzt bei 288° und der Mischschmelzpunkt mit Guanisin aus Hefe zeigt keine Depression. Die 2. Substanz schmilzt bei 166° und die Stickstoffbestimmung ergibt einen Wert, der beweist, daß ein Pyrimidinnukleosid vorliegt. Die Ausbeute an dieser Substanz war so gering, daß die sichere Identifizierung der Substanz mit Uricidin, dessen Schmelzpunkt und Verhalten sie zeigt, noch nicht vollkommen durchgeführt werden konnte. Der Zusammenhang zwischen diesen Befunden und der gleichzeitig nachgewiesenen Inositurie ist noch nicht entschieden.

Teitge hat ebenfalls die Purinausscheidung studiert, doch nur die Versuchsergebnisse gebracht, weil gleichzeitig Coffein verabreicht wurde.

Ferner hat Strieck zur Entscheidung der Frage, wo das den Stoffwechsel steigernde Agens seinen Angriffspunkt hat, bei Leukämiekranken längere Zeit hindurch Pyramidon gegeben. Gessler hatte schon nachgewiesen, daß zentral angreifende Antipyretica bei afebrilen Infekten den Gesamtstoffwechsel erniedrigen. Das Ergebnis war bei der Leukämie negativ. Ferner versuchte Strieck die Stoffwechselwirkungen bei der Leukämie durch Verabreichung von Chinin, das an den peripheren Zellen direkt angreift, zu unterdrücken. Weder durch Pyramidon noch durch Chinin läßt sich die Höhe des Gaswechsels beeinflussen. Weiter stellte sich heraus, daß der Leukämiekranke, ebenso wie der Carcinomkranke, das gleiche Verhalten in Bezug auf ihre spezifisch dynamische Eiweißwirkung zeigen. Die Werte für die Steigerung der Verbrennung nach Nahrungsaufnahme sind abnorm niedrig, weil analog dem Verhalten des Organismus bei der chemischen Wärmeregulation und beim Fieber die Steigerung in den Dienst der durch die pathologischen Wucherungen bedingten Stoffwechselstörung gestellt wird. Wenn sich

also in der Frage des Stoffwechsels gewisse Parallelen zwischen den Leukämien und dem Carcinom herausstellen, so entscheidet die Tatsache der Stoffwechselsteigerung bei beiden nichts über die genetischen Beziehungen zwischen Leukämien und Carcinom.

Ueberblicken wir die soeben mitgeteilten Resultate, so läßt sich feststellen, daß verschiedene wesentliche Stoffwechseländerungen bei der Leukämie bekannt geworden sind, ohne daß es möglich wäre, in Beziehung zum klinischen Bild eine erschöpfende Darstellung zu geben. Dafür sind die vorliegenden Arbeiten noch zu spärlich, wohl aber läßt sich erkennen, daß neben den klinisch bekannten und oft beschriebenen Symptomen auch wesentliche Stoffwechselstörungen vorhanden sind, deren Klärung sicher zur Lösung des Leukämieproblems beitragen wird.

Neben diesen intermediären Stoffwechselveränderungen sind nun besonders bei anderen Krankheiten stationäre Veränderungen aufgedeckt worden, nämlich in der Zusammensetzung der Serum-Eiweißkörper. Hier liegen Arbeiten vor über die Zusammensetzung des Globins bei Anaemikern (Schenk, Lang).

Da es an Hand von Gesamtstoffwechseluntersuchungen, insbesondere des Stickstoffwechsels nicht gelingt, die Pathogenese der Leukämien eindeutig zu klären, war es von Interesse, die chemischen Veränderungen des Blutes in Bezug auf seinen Eiweißgehalt zu prüfen. Ueber die Zusammensetzung des Globins bei Gesunden und bei Anaemiekranken (sowohl hyperchromen als auch hypochromen Anämien) liegen Arbeiten von Schenk vor. Sie entstanden aus der Frage, die Haemoglobingenese und die damit in Zusammenhang stehenden Veränderungen, die sich am Globinanteil abspielten, zu klären. Schenk konnte gesetzmäßige, individuelle Schwankungen, außerdem regelmäßig auftretende Veränderungen innerhalb der einzelnen Erkrankungsformen der Anaemien feststellen. Der Arginin- und Monoaminosäure-N nimmt im Laufe des Alters ab, während der Hexonbasen-N-Gehalt durch Vermehrung des Lysins und Histidins steigt.

Tabelle nach Schenk: (Zusammenstellung)

Prozentualer Anteil der Aminosäuren im Globin

	normal	hypochrome Anaemie	hyperchrome Anaemie
Monaminosäure-N	64,43	67,13	63,59
Hexonbasen-N	34,43	32,46	36,40
Arginin-N	6,03	6,77	5,35
Lysin-N	15,13	14,09	12,42
Histidin-N	12,75	11,39	18,63

Fontes und Thivolle wiesen auf die Bedeutung bestimmter Aminosäuren und zwar des Tryptophans und Histidins hin. Es gelang ihnen durch Injektionen eines Gemisches der beiden Aminosäuren an Kaninchen und Ratten starke Zunahme der Erythrocyten und des Haemoglobins zu erzielen. Sie bezeichnen das Globin als typischen Haemoglobinbildner und sehen im Tryptophan als Träger eines Pyrolringes in erster Linie die Muttersubstanz, aus der der Körper die prosthetische Gruppe des Haemoglobins bildet. Die Globinanalysen wurden von Lang erweitert, der außer den genannten Aminosäuren den Tryptophananteil untersuchte. Weiterhin wird anhand chemischer Bausteinanalysen versucht, eine scharfe Charakterisierung einiger Erkrankungen, insbesondere der Anaemien, herbeizuführen.

Tabelle nach Lang:

Globin

	Tyrosin	Tryptophan	Cystin	Arginin	Histidin
Krebsanaemie	2,94	1,24	0,92	1,46	6,97 (—)
Biermer	2,24(—)	1,84	1,38	1,14	7,31 (—)
Magenblutungen	3,16	1,34	0,92	1,73+	8 04
Normal	3,14	1,30	0,96	1,39	7,58

Diese mit der Erythropoese verknüpften Vorgänge geben einen Einblick in die Pathogenese dieser Erkrankung.

Eine Arbeit von K. Lang, die sich mit der Analyse von Serumeiweißkörpern bei verschiedenen Krankhei-

ten (außer Leukämien) befaßten, ließen es mir wünschenswert erscheinen, Untersuchungen gleicher Art auch für das Leukämie s e r u m vorzunehmen. K. L a n g untersuchte die einzelnen Serumeiweißfraktionen auf ihren Gehalt an Aminosäuren und stellte fest, daß die Tyrosinfraktion am größten bei der Euglobulinfraktion ist und mit steigendem Dispersitätsgrade der Fraktionen stetig abnimmt, um bei der stabilsten Albumin-II-Fraktion ihr Minimum zu erreichen. Das Tryptophan zeigt das gleiche Verhalten. Umgekehrt liegen die Verhältnisse beim Cystin. Der Unterschied im Cystingehalt von Euglobulin und Pseudoglobulin ist nur minimal, während sich diese beiden Fraktionen hinsichtlich ihres Tyrosin und Tryptophangehaltes wesentlich voneinander unterscheiden. Der Argininggehalt der einzelnen Fraktionen läßt eindeutige Beziehungen vermissen.

Tabelle nach L a n g:

Serumeiweißkörper.

	Fraktion	% im Serum	in % d. Ges.-Eiw.	Tyrosin	Tryptoph.	Cystin	Arginin
Hyper-tonie	Euglobin	1,20	14,3	4,7	2,29	2,56	2,69
	Pseudoglobin	1,88	22,3	4,58	2,72	2,62	2,59
	Albumen I	4,20	49,7	4,11	2,70	4,44	3,18
	Albumen II	1,77	13,8	3,87	2,24	5,19	3,15
Diabetes	Euglobin	0,90	11,9	5,41	3,22	2,04	2,02
	Pseudoglobin	1,81	23,9	4,63	2,81	2,62	1,79
	Albumen I	3,66	48,1	3,68	2,06	4,91	1,07
	Albumen II	1,22	16,1	4,64	2,54	5,20	2,30

Wie diese Beispiele zeigen, sind vielleicht die Bausteinanalysen der Serumeiweißkörper geeignet, uns neue Einblicke in das pathologische Geschehen zu übermitteln. Es kann aber aus der vorstehenden Tabelle entnommen werden, daß sich die Zusammensetzung der Serumeiweißkörper bei einer Krankheit verändert; diese Befunde zeigen, daß auch im Aufbau der Eiweißkörper bemerkenswerte Unterschiede zu beobachten sind. Ueber derartige Veränderungen bei der Leukämie haben wir keinen Hinweis in der Literatur gefunden und deshalb einige Untersuchungen angestellt.

Wir finden, wie folgende Tabelle zeigt, gegenüber den Normalwerten, die aus Aderlaßblut gewonnen wurden,

deutliche Unterschiede. Die Tryptophanwerte zeigen bei der Leukämie keine Unterschiede, dagegen ist das Tyrosin in allen Fraktionen erhöht, zum Teil sehr beträchtlich und weit außerhalb der Fehlergrenze der Methode. Auch der Histidingehalt ist oberhalb der normalen Grenze, wenn auch absolut genommen die Ausschläge nicht so groß sind, weil der Histidingehalt an sich klein ist. Beim Cystin fanden wir nur einmal einen abnorm hohen Wert. Es ist aber zu bemerken, daß dieses Serum unmittelbar nach einer Bestrahlung abgenommen war, während wir in den übrigen Fällen sorgsam darauf geachtet hatten, daß die Patienten vor der Blutentnahme unbehandelt waren, bzw. die Behandlung mindestens einige Monate zurücklag. (Siehe Tabelle S. 18.)

Abschließend führen wir auch noch einige Zahlen einer diesbezüglichen Untersuchung über das Serumeiweiß beim Carcinom an. Hier ist lediglich zu bemerken, daß der Tryptophangehalt an der unteren Grenze der Norm liegt, während bei unseren Analysen eher eine leichte Erhöhung zu erkennen wäre. Doch müßten derartige Untersuchungen durch eine größere Zahl von Analysen gestützt werden. Sicher besteht aber in der Serumeiweißzusammensetzung bei Carcinom und Leukämie ein Unterschied.

Tabelle nach Fischer und Weiß.

	Prozent Eiweiß im Plasma berechnet aus N	Eiweiß enthält % Tryptophan
Ca ovarii	7,6	1,84
Ca mammae	7,6	1,84
Ca ovarii	7,6	2,78

	Alter in Jahre	Hgbl. %	Ery.	Leuko.	Myelobl.	Myelocyt.	Prom.	Jug.	Normo.	Lympho.	Fraktion	Trypto-phan in %	Tyrosin in %	Cystin in %	Histidin in %
Myeloische Leukämie											Euglobulin	5,40	**10,0**	3,96	**1,04**
											Pseudoglobulin	4,50	**13,6**	4,8	**0,72**
A. G.	58	60	3.65	227 000	—	26	2	11	1	–	Albumin	2,36	**8,8**	4,48	**1,06**
Myeloische Leukämie											Euglobulin	6,75	**9,2**	**8,8**	**1,2**
											Pseudoglobulin	5,175	**11,2**	**9,2**	**1,5**
E. D.	67	30	1.37	220 000	15	—	17	22	—	–	Albumin	3,338	**10,2**	**8,4**	**0,8**
Lymphatische Leukämie							Ly. blast				Euglobulin	5,5	**9,40**		
											Pseudoglobulin	3,83	**8,80**	zu wenig Material	
W. K.	45	63	3.7	131 000	—	0,5	—5 %	–	—	91,5	Albumin	2,59	**8,40**		
Myeloische Leukämie											Euglobulin	5,40	**14,00**	3,92	**1,10**
											Pseudoglobulin	4,39	**9,60**	4,60	**1,32**
W. R.	45	82	3.84	14 000	10	25—27	—	—	—	12	Albumin	2,86	**9,00**	4,39	**0,90**
Normalserum Aderlaß											Euglobulin	4,387	5,6	2,86	0,32
											Pseudoglobulin	3,9	4,8	2,40	0,52
											Albumin	2,25	4,6	6,64	0,42
Normalserum Aderlaß											Euglobulin	4,95	6,40	3,56	0,38
											Pseudoglobulin	5,67	5,8	3,84	0,50
											Albumin	2,25	4,80	4,16	0,46

Methodisches:
Fraktionierung der Eiweißkörper K. Lang.

10 ccm frisches Serum wurden mit 10 ccm Wasser und 10 ccm einer neutralen Ammonsulfatlösung versetzt und der Niederschlag-Euglobulin abfiltriert und gründlich mit $^1/_3$ gesättigter Ammonsulfatlösung ausgewaschen. Dann wurde das Filtrat auf $^1/_2$ Ammonsulfatsättigung gebracht, das Pseudoglobulin abzentrifugiert und mit $^1/_2$ gesättigter Ammonsulfatlösung ausgewaschen. Die abzentrifugierten Niederschläge wurden in Wasser gelöst, quantitativ in Kolben überführt, mit n 25 Essigsäure versetzt und im kochenden Wasserbad koaguliert. Desgleichen wurde das Filtrat der $^1/_2$ Ammonsulfatsättigung nach Zusatz von n/25 Essigsäure koaguliert (Albumine). Die koagulierten Eiweißfraktionen wurden sodann auf gewogene Filter filtriert und solange mit heißem Wasser gewaschen, bis im Filtrat kein Sulfat und kein Ammoniak mehr nachweisbar war. Dann wurden die Niederschläge noch mit Alkohol und Aether extrahiert, bei 110° zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen.

Hydrolysen der Eiweißkörper mit 1 ccm HCl bzw. 1 ccm NaOH im Glyzerinbad.

Hydrolyse	sauer	alkalisch
Im Glyzerinbad bei 110°	Cystin 6 Stunden in 20 %iger HCl	Tyrosin Alb. 12 14 Std. Glob. 16—18 „ in 20 %iger NaOH
	Histidin 16 Stunden in 20 %iger HCl	Tryptophan in 30%ig. KOH unter Erwärmen lösen

Aminosäurebestimmung des Tryptophans, Cystins und Histidins nach der Mikromethode von Schörner, Felix. (Hoppe-Seyler, Bd. 243, H. 1, S. 53).

Tyrosinbestimmung nach Follin und Ciocalten (J. of Biol. Chem. 73, 627, 1927).

Die Ablesungen erfolgten mit dem Stufenphotometer. Durch Vorversuche war festgestellt worden, daß für die Farbreaktionen der verschiedenen Aminosäuren das Beersche Gesetz streng gilt, mit Ausnahme des Cystins, dessen Eichkurve als Parbel verlief.

Herrn Prof. Dr. Hinsberg danke ich herzlich für die freundliche Ueberlassung des Themas.

Literatur-Verzeichnis.

Apitz. Virchows Arch. **299**, 1 (1937).
Büngeler, Frkf. Z. f. Path. **44**, 203 (1933),
Bielschowski, Verh. d. deutsch. Med. **43**, 427 (1931).
Druckrey, Arch. f. exp. Path. **180**, 231 (1936).
Fischer u. Weiss, Z. f. ges. exp. Med. **48**, 111 (1926).
Fleischmann u. Kubowitz: Bioch. Z. **181**, 395 (1927).
Folin, cit. nach Lang..
Fontés u. Thivolle, Sang. **4**, 658 (1930).
Grafe, Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 406 (1911).
Hess, Frkf. Z. f. Path. **47**, 522 (1935)..
Königer, Arch. klin. Med. **87**, 31 (1906).
Lang, Arch. f. exp. Path. **174**, 63 (1933)..
167, 708 (1932).
Lauter und Jenke Arch. f. klin. Med. **146**, 323 (1925)
Lignac, Die Benzolleukämie bei Menschen und bei weißen Mäusen. Krkh. Forschung **9**, 403 (1932).
Magnus-Levy, Z. klin. Med. **60**, 182 (1906).
v. Müller, Friedrich, Leydenvortrag Dtsch. Med. Wschr. Nr. 16 und 17 (1922).
Murphy u. Means, Arch. Int. Med. **19**, 890 (1917).
Pethel, Klin. Wschr. **9**, 1061 (1931).
Schenk, Arch. f. exp. Path. **150**, 160 (1932).
Schilling, Das Blutbild in seiner klinischen Verwertung. G. Fischer, Jena.
Schmitt-Ott und Brogsitter, Arch. klin. Med. **170**, 1 (1931).
Strieck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **161**, 307 (1928).
Teitge, Z. physiol. Chem. **186**, 124 (1929).
Tendeloo, Proc. roy. Acad. Soc. Amaterd. **35**, 1201 (1932).
Ref. Rona **72**, 252 (1933).
Victor und Potter, Brit. J. exp. Path. **16**, 243 (1935).

Lebenslauf.

Am 4. April 1909 wurde ich als Tochter des technischen Direktors Heinrich Scharpegge und seiner Ehefrau Emma, geb. Engelhardt zu Duisburg am Rhein geboren. Ich besuchte die realgymnasiale Studienanstalt zu Duisburg, wo ich Ostern 1928 mein Reifezeugnis erhielt. Noch in demselben Jahre begann ich Musik zu studieren. Ostern 1930 entschied ich mich zum medizinischen Studium. Nach 5 Semestern bestand ich 1932 das ärztliche Vorexamen zu Freiburg/Br., nach 6 weiteren Semestern am 19. Dezember 1935 das medizinische Staatsexamen zu Freiburg i. Br. Während des Medizinalpraktikantenjahres arbeite ich 7 Monate lang an der Freiburger Universitäts-Frauenklinik, danach 5 Monate in der Inneren Abteilung des Diakonissen-Krankenhauses. Seit dem 15. 1. 1937 bin ich Assistentin bei Herrn Prof. Dr. Hinsberg in der Chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Charité.